



В.І. Кошля, С.М. Дмитрієва, І.І. Мироненко, С.Г. Пузік, Н.Т. Івахненко, Н.К. Сосєдкіна, О.С. Кульбачук, С.В. Шватченко, О.А. Левада, О.О. Марченко

ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА РІВЕНЬ ЦИТОКІНІВ І СТАН КЛІТИННОГО Й ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НЕГОСПІТАЛЬНИМИ ПНЕВМОНІЯМИ

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Ключові слова: *негоспітальна пневмонія, клітинний і гуморальний імунітет, цитокіни, тіотриазолін.*

Ключевые слова: *негоспитальная пневмония, клеточный и гуморальный иммунитет, цитокины, тиотриазолин.*

Key words: *community-acquired pneumonia, cellular and humoral immunity, cytokines, thiotriazolinum.*

Вивчено вплив антиоксиданту тіотриазоліну на стан клітинного і гуморального імунітету, рівень прозапальних цитокінів у сироватці крові 107 хворих негоспітальними пневмоніями. Проведені дослідження показали, що негоспітальні пневмонії протікають на фоні підвищення прозапальних цитокінів, вторинного імунodefіциту, який виявляється зниженням загальних циркулюючих Т-лімфоцитів і їх субпопуляцій: НК-клітин, Т-хелперів, Т-супресорів, збільшенням вмісту Ig A і Ig G і зниженням Ig M. Застосування тіотриазоліну в комплексній терапії хворих негоспітальними пневмоніями супроводжується більш вираженим зниженням прозапальних цитокінів IL-6, TNF- α , зниженням як загальної Т-лімфоцитопенії, так і їх субпопуляцій на фоні зростання вмісту імуноглобулінів класу Ig M і зменшення імуноглобулінів класів Ig A і Ig G.

Изучено влияние антиоксиданта тиотриазолина на состояние клеточного и гуморального иммунитета, уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови 107 больных негоспитальными пневмониями. Проведенные исследования показали, что негоспитальные пневмонии протекают на фоне повышения провоспалительных цитокинов, вторичного иммунодефицита, который проявляется снижением общих циркулирующих Т-лимфоцитов и их субпопуляций: NK-клеток, Т-хелперов, Т-супрессоров, увеличением содержания Ig A и Ig G и снижением Ig M. Применение тиотриазолина в комплексной терапии больных негоспитальными пневмониями сопровождается более выраженным снижением провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- α , снижением как общей Т-лимфоцитопении, так и их субпопуляций на фоне возрастания содержания иммуноглобулинов класса Ig M и уменьшения иммуноглобулинов классов Ig A и Ig G.

Influence of antioxidant thiotriazolinum on the state of cellular and humoral immunity, proinflammatory cytokines level in blood serum was studied in 107 patients with community-acquired pneumonias. Conducted researches showed that community-acquired pneumonias take place on a background of proinflammatory cytokines level increasing, secondary immunodeficiency which shows up in the decrease of general circulatory T-lymphocytes and their subpopulation: NK-cells, T-helpers, T-suppressors, by the increase of Ig A and Ig G values and decrease of Ig M. Thiotriazolinum application in complex therapy of patients with community-acquired pneumonias is accompanied by more expressed decrease of proinflammatory cytokines IL-6, TNF- α , by decrease of both the general T- hypolymphocytemia and their subpopulations on a background of growth of content of immunoglobulin Ig M and diminishing of immunoglobulins Ig A and Ig G.

Останніми роками в більшості країн світу, в тому числі й в Україні, відзначено зростання захворюваності негоспітальними пневмоніями, що пов'язують із забрудненням навколишнього середовища [7,9,12], поширенням звички до паління [2,5,6], алергізацією та змінами реактивності організму [6,10,13], збільшенням частоти епідемій грипу й гострих респіраторних захворювань [5,6,13], збільшенням тривалості життя [5,6].

Важлива роль у патогенезі негоспітальних пневмоній належить імунній системі [3,4]. Відзначаються порушення в системах клітинного й гуморального імунітету й дисбаланс у різних ланках цієї системи [3,4,11]. Вирішенням зазначеної проблеми є застосування лікарських засобів, здатних контролювати стан клітинного й гуморального імунітету, рівень цитокінів і перекисне окислення ліпідів і системи антиоксидантного захисту й взаємних відношень між ними, що принципово змінить прогноз пацієнтів з негоспітальними пневмоніями. У зв'язку з цим, нашу увагу привернуло використання антиоксиданту тіотриазоліну з метою моделювання імунного стану.

МЕТА РОБОТИ

Вивчення впливу тіотриазоліну на рівень цитокінів і стан клітинного й гуморального імунітету у хворих

негоспітальними пневмоніями

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під наглядом знаходилось 107 хворих на негоспітальні пневмонії віком $46,3 \pm 1,8$ роки, з яких у 54 діагностовано вогнищеву пневмонію, у 53 – крупозну. З метою контролю обстежено групу здорових осіб відповідної статі й віку (40 осіб).

Діагностика негоспітальних пневмоній проводилась на підставі інструкції про діагностику, клінічну класифікацію й лікування негоспітальних пневмоній, затверджену наказом МОЗ України за №128 від 19.03.2007 р. із застосуванням клінічних, інструментальних, клініко-лабораторних і рентгенологічних методів дослідження.

Визначення стану клітинного імунітету здійснювалось методом імунофлуоресцентного тестування за допомогою наборів моноклональних антитіл фірми «Сорбент-сервіс» (м. Москва) до популяції Т-лімфоцитів (CD3) та їх субпопуляцій: Т-хелперів (CD4), Т-супресорів (CD11b), НК-клітин (CD16) і до популяції В-лімфоцитів (CD20). Стан гуморального імунітету визначався за рівнем сироваткових імуноглобулінів класів А, М і G. Вміст імуноглобулінів визначався за допомогою наборів реактивів UNIMATE 3 для імуноглобулінів А, М і G для кількісного їх визначення in vitro на апараті COBAS FARA. Точність визначення на СО-



BAS FARA оцінювалась з використанням двох комерційних контрольних сироваток у відповідності з керівництвом NCCLS EP5-T.

Програма дослідження цитокінів включала визначення рівнів IL-6, TNF- α методом твердофазного імуоферментного аналізу (ИФА) із застосуванням діагностичних тест-систем для визначення IL-6, TNF- α «Diameb».

Тіотриазолін призначався хворим внутрішньом'язово по 4 мл 2,5% 1 раз на добу, згідно рекомендаціям. Курс лікування складав в середньому 16–20 днів. З метою контролю ефективності лікування виділено групи А, яким у комплекс лікування включено тіотриазолін, і контрольні групи Б, яким не було призначено лікування тіотриазоліном, а також контрольна група здорових осіб (40).

Отримані дані оброблено методами варіаційної статистики. Достовірність різниці середніх величин оцінювали за допомогою t-критерія Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з даних *табл. 1*, у всіх хворих негоспітальними пневмоніями до лікування відносно здорових відмічався стан загальної Т-лімфоцитопенії, що у осіб з вогнищевим характером запалення в групі А складало 6%, в групі Б – 6,8%; у осіб з крупозними пневмоніями 12,6% і 12,2% відповідно.

Водночас спостерігалось і зниження вмісту НК-клітин і Т-хелперів у всіх групах хворих. Так, вихідний рівень НК-клітин відносно здорових у хворих вогнищевими пневмоніями знижений на 4,1% (контроль – на 3,2%), а Т-хелперів – на 3,7% (контроль – на 3,7%). У осіб з кру-

позними пневмоніями зниження цих показників відповідно складало 21,1% (контроль – 20,3%) і 25,2% (контроль – 22,8%). Разом з тим, у групах хворих з вогнищевими й крупозними пневмоніями відзначалось і зниження вмісту Т-супресорів, яке становило 6% і 14,7% відповідно (контроль – 2,8% і 15,7%).

Вміст циркулюючих В-лімфоцитів у периферичній крові при вогнищевих пневмоніях підвищувався несуттєво, а у хворих крупозними пневмоніями відзначено достовірне їх збільшення (46,4%; контроль – 49,6%).

Стан показників гуморального імунітету у обстежених хворих з негоспітальними пневмоніями характеризувався підвищенням рівня імуноглобулінів класів А і G та зниженням імуноглобулінів класу M, що для хворих з вогнищевими пневмоніями складало +23,5%, +18,7% і -3,7% відповідно (контроль: +21,2%, +18,7% і -5,1%); у обстежених з крупозними пневмоніями: +36,9%, +36,9% і -5,1% (контроль: +34,6%, +8,7% і -8,8%).

У перші дні хвороби виявлене значне збільшення рівнів прозапальних цитокінів у сироватці крові. У осіб з вогнищевими пневмоніями рівень TNF- α збільшився на 178,1% і 182,1% в групах А і Б, у хворих з крупозними пневмоніями збільшився на 255,4% і 252,8% відповідно. Рівень IL-6 збільшився на 72,4% і 79,5% в групах А і Б хворих з вогнищевими пневмоніями і на 110,9% і 99,5% в групах А і Б хворих з крупозними пневмоніями.

Вплив тіотриазоліну на стан клітинного й гуморального імунітету у хворих негоспітальними пневмоніями харак-

Таблиця 1

Особливості змін цитокінів, клітинного й гуморального імунітету у хворих негоспітальними пневмоніями на фоні курсового лікування тіотриазоліном

Показники	Контроль		Вогнищева пневмонія		Крупозна пневмонія	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
IL-6 (пг/мл)	8,37 \pm 0,65	A	14,43 \pm 1,14*	8,51 \pm 1,24**	17,65 \pm 1,12*	11,80 \pm 1,13**
		B	15,03 \pm 1,15*	10,11 \pm 1,31**	16,70 \pm 1,16*	12,70 \pm 1,53**
TNF- α (пг/мл)	26,90 \pm 3,36	A	74,81 \pm 2,36*	62,21 \pm 1,18**	95,62 \pm 1,58*	67,13 \pm 1,52**
		B	75,90 \pm 2,47*	68,70 \pm 1,56**	94,90 \pm 1,68*	74,23 \pm 1,45**
CD 3 (%) (Т-загальні)	74,5 \pm 2,4	A	70,0 \pm 1,5	73,6 \pm 1,2	65,1 \pm 1,9*	71,3 \pm 1,6**
		B	69,4 \pm 1,9	71,5 \pm 1,6	65,4 \pm 2*	68,1 \pm 1,8*
CD 16 (%) (НК-кліт.)	12,3 \pm 1,2	A	11,8 \pm 0,9	12,1 \pm 0,6	9,7 \pm 0,4*	11,4 \pm 0,6**
		B	11,9 \pm 0,7	12,0 \pm 0,9	9,8 \pm 0,7	10,7 \pm 0,5
CD 4 (%) (Т-хелпери)	38,2 \pm 0,9	A	36,5 \pm 1,3	37,7 \pm 0,6	30,8 \pm 0,9*	36,4 \pm 1,5**
		B	36,8 \pm 0,8	37,5 \pm 1	31,0 \pm 0,5*	33,5 \pm 1,1**
CD 11b (%) (Т-супрес.)	21,7 \pm 0,8	A	20,4 \pm 1,3	21,6 \pm 0,9	18,5 \pm 1,1*	20,7 \pm 1,5
		B	21,1 \pm 0,8	21,3 \pm 1,2	18,3 \pm 1,3*	19,0 \pm 1,9
CD 20 (%) (В-лімф.)	12,5 \pm 1,0	A	12,8 \pm 1,2	12,5 \pm 1,5	18,5 \pm 2,4*	14,9 \pm 1,9
		B	12,9 \pm 1	12,6 \pm 0,7	18,7 \pm 1,5*	15,3 \pm 2,1
IgA (г/л)	1,79 \pm 0,08	A	2,21 \pm 0,1*	1,87 \pm 0,09**	2,45 \pm 0,16*	1,91 \pm 0,09**
		B	2,17 \pm 0,08*	1,98 \pm 0,06	2,41 \pm 0,13*	1,95 \pm 0,11**
IgM (г/л)	1,36 \pm 0,05	A	1,31 \pm 0,13	1,33 \pm 0,1	1,29 \pm 0,08	1,32 \pm 0,1
		B	1,29 \pm 0,08	1,31 \pm 0,06	1,24 \pm 0,09	1,30 \pm 0,04
IgG (г/л)	12,01 \pm 0,49	A	14,25 \pm 0,45*	12,71 \pm 0,53**	16,44 \pm 1,02*	13,76 \pm 0,85**
		B	14,26 \pm 0,52*	13,06 \pm 0,48	16,40 \pm 1,18*	14,22 \pm 1,21

Примітка: * – розбіжності достовірні ($p < 0,05 - 0,001$) відносно контролю; ** – розбіжності достовірні ($p < 0,05 - 0,001$) відносно даних до лікування. А – хворі, яким у комплекс лікування включено тіотриазолін; Б – пацієнти, в комплекс лікування яких препарат залучено не було.



теризувався збільшенням рівня циркулюючих загальних Т-лімфоцитів і NK-клітин, що складало у обстежених з вогнищевими пневмоніями 5,1% і 2,5% відповідно (контроль – 3% і 0,8%); у хворих з крупозними пневмоніями – 9,5% і 17,5% (контроль – 4,1% і 9,2%).

Рівень Т-хелперів на фоні застосування тіотриазоліну також мав тенденцію до зростання, яка у осіб з крупозними пневмоніями була достовірною та складала 18,2%. У обстежених з вогнищевими пневмоніями збільшення рівня Т-хелперів під впливом тіотриазоліну було менш вираженим (3,3%). У контрольних групах хворих також відзначено аналогічну тенденцію, однак вона була менш істотною й складала 1,9%; 8,1%; 8,6% відповідно.

Показники вмісту Т-супресорів у хворих вогнищевими й крупозними пневмоніями несуттєво збільшувались відносно даних до лікування (5,9% і 11,9%; контроль – 0,9% і 3,8%).

Аналіз вмісту циркулюючих В-лімфоцитів свідчив про тенденцію до їх зменшення в усіх групах. Рівень зниження В-лімфоцитів у обстежених з вогнищевими пневмоніями складав 2,3%, у хворих крупозними пневмоніями – 19,5%. У контрольних групах пацієнтів також спостережено зниження рівня В-лімфоцитів, яке, однак, виражене меншою мірою і складало 2,3%; 18,2% відповідно по групах.

Динаміка показників гуморального імунітету (імуноглобуліни класів А, М і G) під впливом курсового лікування тіотриазоліном мала різноманітні зміни.

Як видно з *таблиці 1*, рівень імуноглобулінів класів А і G у всіх групах мав тенденцію до зменшення, при цьому зміни вмісту імуноглобулінів класу А носили достовірний характер. Так, зменшення імуноглобулінів А і G у хворих з вогнищевими пневмоніями складало 15,4% і 10,8% відповідно; у хворих з крупозними пневмоніями – 22% і 16,3%. Збільшення імуноглобулінів класу М під впливом курсового лікування тіотриазоліном у хворих з вогнищевими пневмоніями становило 1,5%, при крупозних пневмоніях – 2,3%.

При аналізі динаміки імуноглобулінів класів А, М і G у контрольних групах хворих також відзначено аналогічні тенденції, однак вони були виражені меншою мірою й становили (відповідно по групах) для імуноглобулінів класів А і G: 8,8% і 8,4%; і 13,3%; 9,6%, для імуноглобулінів класу М – 1,6%; 4,8%.

Під впливом курсового лікування тіотриазоліном відзначалося суттєво більш виражене зниження рівня прозапальних цитокінів. Так, рівень TNF- α продовжував залишатися підвищеним на 131,3% і 150,2%, у порівнянні з нормальними показниками, проте став вірогідно ($p < 0,05$) нижчим ніж у групі Б у хворих з вогнищевими й крупозними пневмоніями.

Спостережено тенденцію до більш вираженого зниження в сироватці крові ІЛ-6 на фоні лікування тіотриазоліном: на 41,02% і 32,73% і на 33,14% і 23,95% у групах А і Б хворих з вогнищевими й крупозними пневмоніями (відповідно).

Проведені дослідження свідчать, що включення

тіотриазоліну в комплекс курсового лікування призводить до покращення стану клітинного й гуморального імунітету, зниження рівня прозапальних цитокінів у хворих негоспітальними пневмоніями, що дозволяє підвищити ефективність лікування.

ВИСНОВКИ

Негоспітальні пневмонії перебігають на фоні підвищення активності прозапальних цитокінів, вираженого Т-клітинного імунодефіциту й дисбалансу в ланці гуморального імунітету, який характеризується зниженням вмісту імуноглобулінів класу М і збільшенням імуноглобулінів класів А та G.

Включення в комплексну антиоксиданту терапію тіотриазоліну сприяє зниженню рівня прозапальних цитокінів, нормалізації Т і В-клітинного імунітету, зростанню вмісту імуноглобуліну класу М і зниженню вмісту імуноглобулінів класів А та G.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония: диагностика и антибактериальная терапия / Л.И. Дворецкий // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, №3.
2. Дзюблик О.Я. Сучасні принципи діагностики та лікування негоспітальних пневмоній / О.Я. Дзюблик, О.О. Мухін // Мистецтво лікування. – 2003. – №4. – С. 22–30.
3. Клиническая иммунология для врачей / В.П. Лесков и др. – М.: Фармарус Принт, 1997. – 128 с.
4. Колесников А.П. Иммунокорректирующая терапия при различных типах нарушений в иммунной системе у больных с осложненным течением острых воспалительных заболеваний легких / А.П. Колесников // VII Нац. конгресс по болезням органов дыхания. – М., 1997. – № 0505.
5. Нореико Б.В. Заболевания бронхолегочной системы (диагностика и лечение) / Б.В. Нореико, С.Б. Нореико. – Донецк: «Китис», 2000. – 102 с.
6. О कोरोков Н.А. Диагностика болезней внутренних органов / Н.А. О कोरोков. – М.: Медицинская литература, 2000. – 447 с.
7. Протокол надання медичної допомоги хворим на негоспітальну та нозокоміальну (госпітальну) пневмонію у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія // Наказ МОЗ України від 19.03.2007р. №128.
8. Рачина С.А. Антибактериальная терапия инфекций нижних дыхательных путей / С.А. Рачина, С.Н. Козлов // Фарматека. – 2006. – № 11 (126). – С. 12–18.
9. Феценко Ю.І. Антибактеріальна терапія хворих на негоспітальну пневмонію в амбулаторних умовах / Ю.І. Феценко, О.Я. Дзюблик // Укр. пульмон. журн. – 2006. – №1. – С. 5–8.
10. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / [Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др.]. – М.: ООО ИД «М-Вести», 2006. – 76 с.
11. Чучалин А.Г. Диагностика и лечение пневмоний с позиций медицины доказательств. I часть, II часть / А.Г. Чучалин, А.Н. Цой, В.В. Архипов // Consilium medicum. – 2002. – Т.4. – №12.
12. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults / Barlett J.G., Mundy L.M. [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 31. – P. 347–382.
13. ERS task force in collaboration with ESCMID. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26, №6. – P. 1138–1180.